

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Je obezita a malnutrice u geriatrických pacientů problémem z hlediska dávkování analgetik?

Eliška Dvořáčková

Oddělení klinické farmacie a farmakologie, Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN v Praze
Pracoviště klinického farmaceuta, Nemocnice Na Františku, Praha

Čas. Lék. čes. 2024; 163: 32–37

SOUHRN

Obezita, ale i malnutrice u starší populace vzbuzuje stále větší obavy. Podávání léčiv obézním pacientům je obtížné, protože doporučené dávky jsou založeny na farmakokinetických údajích získaných od jedinců s hmotností ve zdravém rozmezí v produktivním věku. Proto může dojít při stanovení vhodné dávky u obézní seniorské populace dojít k chybám.

Vlivem stárnutí, ale i obezitou nebo malnutricí samotnou mohou být ovlivněny všechny fáze farmakokinetiky léčiv (absorpce, distribuce, metabolismus a eliminace). Tyto změny se často v případě kombinace obezity a vyššího věku potencují. Problémem také je, že ne všechna léčiva jsou ovlivněna stejně, proto je třeba znát vliv věku a obezity na kinetiku konkrétní posuzované látky. Bolestí trpí 50 % seniorů v domácím prostředí a až 80 % během hospitalizace. Kromě obecných poznatků o vlivu věku, ale i obezity a malnutrice na kinetiku léčiv uvádí tento přehled farmakokinetické změny analgetik způsobené jak obezitou, tak i malnutricí.

KLÍČOVÁ SLOVA

obezita, malnutrice, seniorská populace, dávkování léčiv, analgetika, farmakokinetika

SUMMARY

Dvořáčková E. Is obesity and malnutrition in geriatric patients a problem in terms of analgesic dosing?

Both obesity and malnutrition in the elderly population are raising concerns. As majority of pharmacokinetic data are obtained from subjects with a healthy weight range in productive age, administration of correct dosing of drugs to obese elderly patients is quite challenging. All phases of the pharmacokinetics of drugs (absorption, distribution, metabolism and elimination) are potentially affected by the effect of aging but also by obesity or malnutrition. These changes are often potentiated in the case of a combination of obesity and older age. The problem is also that not all drugs are affected in the same way, therefore it is necessary to know the influence of age and obesity on the kinetics of the particular substance being assessed. 50% of seniors suffer from pain at home and up to 80% during hospitalization. In addition to general knowledge about the effect of age but also obesity and malnutrition on the kinetics of drugs, this overview presents the pharmacokinetic changes of analgesics caused by both obesity and malnutrition.

KEYWORDS

obesity, malnutrition, older people, drug dosage, analgesics, pharmacokinetics

ÚVOD

Přesné zhodnocení obezity u starších osob může být problémem vzhledem k nevhodným definicím obezity pomocí indexu tělesné hmotnosti BMI (body mass index). Obézní pacient může mít při malnutrici falešně nízké BMI a významně vyšší rizika při redukci hmotnosti. Přesto většina studií analyzujících farmakoterapii u obézních starších osob používá BMI jako nástroj hodnocení stupně obezity především pro jeho jednoduchost (1). Nesmíme zapomínat ani na to, že polyfarmakoterapie u seniorů může vést k nechutenství

a jednotlivé léky mohou svými nežádoucími vedlejšími účinky významně ovlivňovat příjem potravy. Více v *tab. 1* (2).

Odbornými společnostmi jsou vypracována kritéria pro posouzení kvality předepisování a užívání léčiv u geriatrické populace. Nejpoužívanějšími kritérii pro nevhodné léky ve stáří jsou **Beersova kritéria** vydaná Americkou geriatrickou společností (AGS) (3). Primární cílová skupina, pro kterou jsou tato kritéria určena, jsou praktičtí lékaři. Kritéria jsou určena pro použití u pacientů od věku 65 let ve všech ambulantních i ústavních zařízeních. Jedná se o seznam léků

Tab. 1 Vliv skupin léčiv na příjem potravy

Symptom	Skupiny léčiv
dysfagie	kortikosteroidy, preparáty s obsahem železa, anticholinergika, NSAIDs, preparáty s obsahem draslíku
nauzea a zvracení	amantadin, amiodaron, kolchicin, digoxin, levodopa, Li, metformin, metronidazol, NSAIDs, opioidy
ulcerace horní části GIT	NSAIDs, bisfosfonáty
opožděné vyprazdňování žaludku	anticholinergika, verapamil, opioidy, tricyklická antidepresiva, inkretiny, levodopa
změněná chuť	karbamazepin, digoxin, alopurinol, diltiazem, levodopa, preparáty s obsahem železa, metronidazol, opioidy

Tab. 2 Příklady lékových skupin a léčiv dle Beersových kritérií a kritérií STOPP/START

Beersova kritéria	
Kategorie	Lékové skupiny
1: léky, které jsou potenciálně nevhodné u většiny starších dospělých	1. generace antihistaminik, centrální antihypertenziva, tricyklická antidepresiva
2: léky, kterým je třeba se u starších dospělých s určitým onemocněním obvykle vyhnout	u pacientů se srdečním selháním se vyvarovat NSAIDs, pioglitazonu
3: léky, které je třeba používat s opatrností vzhledem k účinkům	u pacientů s anamnézou pádů benzodiazepiny, Z-hypnotika, tricyklická antidepresiva
4: interakce lék – lék	Li s ACEI (zvýšené riziko toxicity Li), warfarin s ciprofloxacinem (zvýšené riziko krvácení)
5: úprava dávek léků na základě renální funkce (eGFR < 30 ml/min)	ciprofloxacín, kotrimoxazol, apixaban, gabapentin
Příklady léčiv dle kritérií STOPP/START	
Digoxin v terapii srdečního selhání s normální systolickou komorovou funkcí – STOPP	
Klíčková diuretika pro léčbu hypertenze při současné močové inkontinenci – STOPP	
Kyselina acetylsalicylová (ASA) v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění – STOPP	
Vitamin D u pacientů s osteoporózou – podat	
Očkování proti pneumokokům dle národních doporučení – aplikovat	

považovaných za potenciálně nevhodné pro použití u starších pacientů, většinou kvůli vysokému riziku nežádoucích účinků. Léky jsou seskupeny do 5 kategorií, příklady jsou uvedeny v tab. 2. Tato kritéria zcela opomíjejí otázku rozdílného dávkování léků pro obézní nebo malnutriční seniory. Dalším problémem je, že reflektují farmakoterapii v USA a nejsou zde uvedeny některé léky běžně používané v Evropě (centrálně působící antihypertenziva, metamazol).

Další vhodný nástroj ke zlepšení lékové preskripce u starších pacientů představují kritéria STOPP (*Screening Tool of Older People's Potentially Inappropriate Prescriptions*) a START (*Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*) (4). V části STOPP jsou zastoupena léčiva/lékové skupiny, jejichž podání je u starších nemocných nevhodné nebo rizikové. Nevhodnost znamená absolutní kontraindikaci, ale potřebu pečlivého zvažování podávání u osob starších 65 let. V části START jsou naopak skupiny léčiv, které jsou často opomíjeny ve stáří i přes jejich nezpochybnitelný přínos. Cílem tohoto nástroje je zaručit bezpečnější a účelnější preskripci. Příklady těchto léčiv jsou uvedeny v tab. 2.

VLIV OBEZITY A MALNUTRICE NA FARMAKOKINETICKÉ VLASTNOSTI LÉČIV

Patofyziologické změny způsobené obezitou mohou ovlivnit všechny farmakokinetické fáze (absorpci, distribuci, metabolismus i eliminaci), především však dochází k ovlivnění distribuce a eliminace léčiv (5). Absorpce je prvním farmakokinetickým krokem pro léčiva s perorálním podáním. Absorpční kapacita gastrointestinálního traktu může být ovlivněna několika faktory, např. hodnotou pH, retenčním časem v žaludku a motilitou střev (6). Medián žaludečního pH během dne je o něco vyšší u obézních než u štíhlých ($2,6 \pm 1,6$ vs. $1,2 \pm 1,1$; $p < 0,001$) a nejnižší dosažené pH je u obézních variabilnější ($0,2 \pm 4,0$ vs. $0,6 \pm 0,1$) (7). Nezdá se však, že by tyto odchylky byly klinicky významné. Gastrointestinální změny ve stáří zahrnují rovněž hypochlorhydrii. Stáří i obezita modifikují gastrointestinální motilitu.

Výsledky studií o modifikaci vyprazdňování žaludku u obézních pacientů jsou protichůdné. Některé studie žádné

rozdíly nenašly (10), jiné prokázaly zrychlené vyprazdňování žaludku, nebo naopak významné zpoždění. Tyto rozdíly mohou být vysvětleny tím, že v některých studiích byly používány pevné nebo polotuhé látky (12). Zpoždění gastrointestinálního vyprazdňování bylo popsáno i u starších pacientů (8). Střevní motilita ovlivní střevní absorpci v tenkém střevě: Čím je rychlejší, tím více se sníží absorpční kapacita. To bude zvláště významné u léčiv, která mají nízkou biologickou dostupnost. Některé studie prokázaly, že gastrointestinální motilita (žaludek a tenké střevo) byla u obézních pacientů vyšší oproti zdravým dobrovolníkům. Toto zvýšení motility střev je spojeno se snížením pH v tenkém střevě, zkrácením tranzitního času a zvýšenou kontraktilitou (frekvence a amplituda) žaludku a tenkého střeva (14).

Vlivem přirozeného stárnutí dochází v gastrointestinálním traktu k funkčním změnám, které do značné míry souvisejí spíše se snížením motility, studie popisují prodloužený nebo zkrácený čas střevního průchodu, žaludeční a slizniční atrofii a dysfunkci, gastrointestinální zánět a pankreatickou insuficienci (8). Kromě toho je v enterocytech snížena aktivita P-glykoproteinu, což ovlivňuje vychytávání živin a léčiv (16).

Obezita se vyznačuje především nadbytkem subkutánně lokalizované tukové tkáně. To může změnit absorpci léčiv podávaných přes kůži nebo do podkoží. U transdermálního podávání nikotinu byla snížena celková expozice a maximální dosažená koncentrace. Tyto farmakokinetické parametry však nemusejí nutně souviset s absorpcí a zdá se, že jsou spíše způsobeny zvýšením distribučního objemu a clearance (17). Zvětšování relativního podílu tukové tkáně na celkové tělesné hmotnosti u obezity vedla k nutnosti zavedení tzv. „tukuprostě“ dávkovací hmotnosti pro hydrofilní léčiva (tab. 3).

Zhruba jedna třetina léčiv je metabolizována cestou izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 a byly nalezeny tendence k poklesu aktivity tohoto enzymu s nárůstem tělesné hmotnosti, komorbiditami a s vyšším věkem (18). Důležité je to zejména u léčiv s nízkým (např. naproxen, ibuprofen) či středním (midazolam) jaterním extrakčním koeficientem nebo v případě metabolických lékových interakcí. Byl popsán rovněž trend ke sníženému metabolismu u obezity

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

cestou izoenzymu CYP2C9, který se podílí přibližně z 10 % na metabolismu léčiv (např. ibuprofen) (19). U jiných izoenzymů CYP450 vede obezita ke zvýšení aktivity. Tak je tomu například u CYP2D6, který metabolizuje především psychofarmaka (ale i kodein), a u CYP2E1. Glukuronidace, jedna z reakcí 2. fáze metabolismu léčiv, kterou se odstraňuje např. paracetamol nebo morfin, má u obezních pacientů zvýšenou kapacitu (20). Vliv věku na glukuronidaci je minimální (23).

Dlouhodobým důsledkem obezity může být poškození renálních funkcí (ORN – *obesity-related nephropathy*) (6). Výsledkem je zmenšení filtrační plochy glomerulární bazální membrány a snížení permeability. Tím dochází ke změně eliminaci léčiv a aktivních metabolitů, které jsou z > 30 % vylučovány renální cestou (např. ciprofloxacin).

Hypoproteinémie je běžným znakem malnutrice spojené se stářím. Je spojena s malnutricí kombinovanou s infekčním i neinfekčním zánětem a pravděpodobně je způsobena zvýšenou propustností kapilár při zánětu a vyšší rychlostí degradace albuminu v játrech (22). Eliminace léčiva bývá při hypoalbuminémii zvýšena u léčiv z ≥ 90 % vázaných na albumin. Syntéza proteinů akutní fáze, jako je α_1 -kyselý glykoprotein (AGP) neboli orosomukoid – vazebný protein pro zásaditá léčiva, je u malnutrice naopak často zvýšena. U těžké proteinové a energetické malnutrice je snížena glomerulární filtrace (GFR) a renální průtok krve, zejména v přítomnosti dehydratace. Rovněž může být narušena tubulární exkrece a reabsorpce. Metabolismus léčiv vylučovaných žlučí může být při těžké malnutrici změněn v důsledku poruchy funkce jater tukovou infiltrací jater a sníženou syntézou a aktivitou enzymů metabolizujících léčiva (CYP450).

Všechny tyto patofyziologické změny mohou měnit farmakokinetiku léčiv různými způsoby, což může vést buď ke snížení účinnosti léčby v případě subterapeutických hladin léčiva, nebo k toxicitě v případě předávkování. Klinicky relevantní farmakokinetické změny u léčiv byly pozorovány hlavně u těžce podvyživených pacientů (23).

DESKRIPTORY TĚLESNÉ HMOTNOSTI

Body mass index vyjadřuje relativní tělesnou hmotnost poměrem celkové tělesné hmotnosti (TBW – *total body weight*) a druhé mocniny tělesné výšky. Nerozlišuje tukovou hmotu od hmoty beztukové, proto není použit BMI vhodné pro odhad dávkování léčiv (24). Při dávkování léčiv používáme následující hmotnosti (tab. 3) (25): TBW, ideální tělesnou hmotnost (IBW – *ideal body weight*), tukuprostou hmotnost (LBW – *lean body weight*) nebo upravenou tělesnou hmotnost (AdjBW – *adjusted body weight*).

Zdá se, že LBW je nejlepším vyjádřením beztukové hmoty (26). Ideální tělesná hmotnost je ze své podstaty chybná, protože je to pouze funkce výšky a pohlaví a nezohledňuje rozdíly ve složení těla nebo nárůstu svalové hmoty (27).

Jedním z nejběžnějších vzorců používaných pro dávkování léků je AdjBW za využití „korekčního faktoru“ (tab. 3) pro konkrétní léčivo (nejčastěji nabývá hodnoty kolem 0,4) (27).

OPIOIDNÍ ANALGETIKA A TERAPIE CHRONICKÉ BOLESTI

Podle Beersových kritérií by mělo být minimalizováno užívání opioidů u starších dospělých, pokud toho lze dosáhnout např. principy systémové bezopioidní anestezie, které jsou stále více zařazovány do anesteziologických protokolů (28).

Opioidy jsou spojeny se zvýšeným rizikem pádů a vyvoláním nebo zhoršením deliria. Starší pacienti jsou na účinky opioidů přibližně 2x citlivější než mladší pacienti. Při výběru dávky bychom měli vzít v úvahu následující faktory na straně pacienta: věk, hmotnost, fyzický stav, komorbidity, ostatní komedikace a stav funkcí eliminačních orgánů (3).

Opioidní analgetika jsou lipofilní látky a TBW by se mohla zdát jako nevhodnější hmotnostní měřítko pro dávkování. Studie nicméně neprokázaly žádný vztah mezi odezvou na analgetika a hmotností. Studie s jedním z nejvíce lipofilních opioidů **fentanylem** ukázala nelineární vztah mezi clearance a TBW se závěrem, že dávkování na základě TBW vede u obezních pacientů ke zvýšenému riziku předávkování (29). Transdermální fentanylové náplasti se široce používají při léčbě jak nádorové, tak nenádorové chronické bolesti. Absorpce fentanylu z náplasti je určena povrchem náplasti, propustností kůže a lokálním průtokem krve. Vzestup plazmatické koncentrace fentanylu je u starších lidí pomalejší a k ustálení koncentrací při kontinuální aplikaci náplasti u starších lidí dochází během druhé dávky. V horních vrstvách kůže (*stratum corneum*) se vytváří kožní depo fentanylu. Po odstranění náplasti tak dále pokračuje vstřebávání fentanylu z tohoto místa, takže dochází k prodloužení účinku po odstranění náplasti. U sarkopenických pacientů je absorpce fentanylu z transdermální náplasti urychlena, mohou být vyšší vrcholové koncentrace, a proto je důležitá opatrná titrace. Naopak může být nižší depo a tím i rychlejší odeznění účinku (30).

Buprenorfin se vyznačuje velmi dobrou tolerancí u seniorů a metabolizuje se především na glukuronidy s minimální aktivitou. Je dobře využitelný u seniorů s chronickým onemocněním ledvin (s výjimkou buprenorfinu opioidy obecně vyžadují úpravy dávek dle renální funkce) (31). Buprenorfin s fentanylem mají vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny (> 80 %), proto se u pacientů s hypoalbuminemií zvyšuje volná frakce léčiva, tzn. frakce odpovědná za efekt terapie. Proto je důležitá pomalá titrace u křehkých seniorů.

Nevhodou **morfinu** jsou jeho metabolity. Morfin-3-glukuronid a morfin-6-glukuronid se kumulují nejen při renální insuficienci a snížené hydrataci, ale i u pacientů s vyšším věkem. Obezita snižuje eliminaci metabolitů mor-

Tab. 3 Deskriptory tělesné hmotnosti

Zkratka	Popis	Výpočet
TBW	celková tělesná hmotnost	
IBW	ideální tělesná hmotnost (Devine)	muži: IBW (kg) = 49,4 + 0,89 × (výška v cm - 152,4) ženy: IBW (kg) = 45,4 + 0,89 × (výška v cm - 152,4)
ABW	upravená tělesná hmotnost	ABW (kg) = IBW + Cx (TBW - IBW)
LBW	tukuprostá hmotnost	muži: LBW (kg) = 9270 × TBW/6680 + 216 × BMI ženy: LBW (kg) = 9270 × TBW/8780 + 244 × BMI

Pozn.: C = korekční faktor specifický pro konkrétní léčivo (nejčastěji 0,4)

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

finu vlivem změn ve funkci membránových transportérů a/ nebo jejich expresi v játrech (32). **Hydromorfon** má méně aktivních metabolitů než morfin a nižší riziko kumulace při renální insuficienci (33). Dle některých studií je nižší riziko deliria při podávání hydromorfonu než u morfinu (34). **Oxykodon** má též méně aktivních metabolitů než morfin, ale při renální insuficienci je zapotřebí adekvátní redukce dávky nebo zvolit jiný opioid, např. buprenorfin. Výhodou **tapentadolu** je možnost použití i u neuropatické bolesti a nižší výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků. Tapentadol nemá aktivní metabolity, vazba na plazmatické bílkoviny je nízká a signifikantní není ani ovlivnění mikrosomových enzymů tapentadolem (35).

Slabé opioidy mají sice slabší analgetický účinek než silné opioidy, avšak jejich nežádoucí účinky jsou z velké části zachovány (nevolnost, obstipace, ovlivnění kognitivních funkcí). Výhodou **tramadolu** je analgetický efekt i u neuropatické bolesti. Analgetická aktivita je dána inhibicí zpětného vychytání serotoninu a noradrenalinu na nervové synapsi a stimulací receptorů μ metabolitem vzniklým přes izoenzym CYP2D6, O-desmethyltramadolem. Často se kombinuje s paracetamolem pro potenciaci analgetického účinku. U obézních pacientů nebyly nalezeny žádné významné rozdíly ve farmakokinetice tramadolu a O-desmethyltramadolu, dané výsledky potvrzují, že tramadol lze podávat pacientům s nadváhou a obezitou bez úpravy dávkování (36). U křečkových seniorů se expozice tramadolu zvyšovala se zvýšenou křečkovostí a poklesem renální funkce. Hmotnost nebyla popsána jako významná variáta, která by ovlivnila farmakokinetiku tramadolu. V praxi nemáme specifická doporučení, jak dávkovat tramadol u malnutričních pacientů. **Kodein** je poměrně slabé analgetikum, a proto se prakticky používá jen v kombinacích, ideálně s paracetamolem. Analgetická účinnost **dihydrokodeinu** je po perorálním aplikaci ve srovnání s kodeinem vyšší.

Dávkovací strategie pro všechny opioidy by neměly být založené na TBW, ale za použití podobných dávek, které se používají u neobézních pacientů, nebo by měly být založeny na základě AdjBW (37). Kromě ovlivnění farmakokinetiky je třeba myslet rovněž na farmakodynamické změny spojené se stárnutím, které ve většině případů vedou k vyšší citlivosti na farmakologický účinek léku. Starší pacienti mají narušené adaptační mechanismy, což je činí náchylnější ke komplikacím a nežádoucím účinkům léků. **Výhodné jsou dávkové strategie založené na pomalé titraci nižších dávek.** Vzhledem k farmakokinetickým a farmakodynamickým změnám s věkem by terapie opioidy měla být zahájena nižší dávkou, asi 25-50 % dávky podávané mladším pacientům.

PARACETAMOL

Paracetamol je jedno z nejbezpečnějších analgetik u seniorské populace. Obecně jsou doporučované dávky pro pacienta s hmotností < 50 kg 500 mg po 6 hodinách a pro pacienta s hmotností \geq 50 kg 1000 mg po 6 hodinách. Maximální denní dávka je 4 g u akutní bolesti. U křečkových pacientů, pacientů s jaterním selháním nebo abúzem alkoholu je doporučena redukce dávky o 50-70 % (dávka by neměla přesáhnout 3250 mg) (38). Nemáme data o tom, že by u seniorské populace byl vyšší výskyt nežádoucích účinků při standardním dávkování (39).

Obecně je distribuční objem zvýšený u obézních mužů ve srovnání s obézními ženami. Clearance se zvyšuje s tělesnou hmotností, a proto je mnohem větší u obézních pacientů

a mužů. Celková expozice po orálním podání u obézních pacientů při normalizaci na IBW lépe odpovídala expozici u normálních subjektů než při normalizaci na TBW. Podání standardní dávky paracetamolu (1 g každých 6 hodin) obéznímu pacientovi by tedy mělo vést k plazmatickým koncentracím ve stejném rozmezí jako u neobézních. Dávkování podle TBW by naopak mohlo vést k toxickým účinkům u obézních pacientů. Starší lidé, zejména ti, kteří mají podváhu nebo jsou křečcí, mohou být vystaveni zvýšené expozici paracetamolem vlivem clearance snížené o 20-38 % ve srovnání s mladšími dospělými. Dále se u starších lidí mohou i při standardních terapeutických dávkách hromadit aktivní metabolity (4 g/den). Na druhou stranu hlášení o hepatotoxicitě jsou vzácná (40). Nemáme přesvědčivé důkazy o tom, že nízká tělesná hmotnost a křečkovost jsou nezávislými rizikovými faktory pro hepatotoxicitu vyvolanou paracetamolem (41).

METAMIZOL

Metamizol vykazuje dobrý analgetický, antipyretický a spasmolytický účinek, nepostrádá však ani antiagregační účinky. Většina studií se omezuje pouze na užití v akutním stavu (42). Bezpečnost metamizolu byla předmětem dlouhé a kontroverzní debaty z důvodu možnosti rozvoje agranulocytózy jako závažného a potenciálně fatálního nežádoucího účinku (43), jehož skutečná incidence při podávání maximální denní dávky 4 g/den není jasná a mezi studii se značně liší (44). Metamizol snižuje intenzitu bolesti podobně jako nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAIDs) a patrně účinněji než paracetamol. Oproti NSAIDs může být dokonce bezpečnější (42).

Farmakokinetika metabolitu metamizolu-4-methylaminoantipyrinu byla hodnocena po podání jednorázové perorální dávky 1 g 12 mladým (21-30 let) a 9 starším (73-90 let) zdravým dobrovolníkům. Maximální koncentrace, čas do jejího dosažení a rychlost absorpce byly pro obě skupiny podobné. Biologický poločas eliminace byl 2,6 hodin u mladých a 4,5 hodin u starších subjektů. Celková clearance metabolitu korigovaná na svalovou hmotu (LBM) byla u starších osob nižší než u mladých (2,65 vs. 3,97 ml/min/kg LBM). Mezi skupinami nebyly žádné rozdíly ve zdánlivém distribučním objemu. Byla popsána dobrá korelace mezi celkovou tělesnou clearance metabolitu a clearance kreatininu, která byla rovněž snížena u starších osob ($r = 0,61$; $p < 0,001$) (45). Dle autorů není nutné používat u seniorské populace jiné dávky, než jsou standardní (500-1000 mg každých 6-8 hod.) a metamizol je vhodnou alternativou k NSAIDs (46).

NESTEROIDNÍ PROTIZÁNĚTLIVÁ LÉČIVA

Při předepisování NSAIDs je třeba zvažovat nežádoucí účinky této lékové skupiny. Konkrétně inhibice izoenzymu cyklooxygenázy 1 (COX-1) zvyšuje riziko gastrointestinálního krvácení, vazokonstrikce, snížení glomerulární filtrace, retence sodíku, rozvoje otoků a má protidestičkové účinky. Inhibice izoenzymu cyklooxygenázy 2 (COX-2) vede ke zvýšenému riziku edému, srdečního selhání, hypertenze a trombotických příhod. Dle Beersových kritérií bychom se měli vyvarovat preskripce této lékové skupiny pro dlouhodobé užívání (3). Riziková je především kombinace NSAIDs s kortikosteroidy, antikoagulanty nebo protidestičkovými látkami a dalšími léčivy zvyšujícími riziko krvácení.

V jedné ze studií byla podávána 1 enterosolventně potažená tableta diklofenaku sodného 50 mg dvěma skupinám, z nichž každá sestávala z 8 žen. V jedné skupině byly mladší

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

22 let, zatímco ve druhé byly starší 62 let. Profily koncentrace/čas v plazmě, relativní biologická dostupnost a clearance močí byly v obou skupinách podobné. Farmakokinetika léčiva nebyla ovlivněna věkem (47). Další studie potvrzuje, že clearance diklofenaku nezávisí u starších pacientů na věku, ale zvyšuje se s rostoucí tělesnou hmotností (48).

NSAIDs můžeme rozdělit do dvou skupin dle lipofility. U starších obézních pacientů by měly být podávány nižší dávky lipofilních NSAIDs (ibuprofen a naproxen) z důvodu očekávaného prodlouženého trvání účinku. Na druhé straně ve vodě rozpustná NSAIDs (diklofenak) lze podávat dle doporučených dávek v souhrnu údajů o přípravku (SPC). U starších pacientů a pacientů s poškozením jater jsou nejbezpečnější NSAIDs ta s 2. fází jaterní biotransformace, jako je glukuronidace u diklofenaku. Pokud jde o proces eliminace, NSAIDs s nejlepším bezpečnostním profilem budou ta s nižší renální exkrecí, jako je opět diklofenak (49). U těžkého jaterního selhávání je však třeba mít na paměti, že podání NSAIDs může exacerbovat hepatorenální syndrom.

ZÁVĚR

Léčba bolesti u starších obézních a křehkých pacientů je komplikovaná v důsledku změn farmakokinetiky a farmakodynamiky, polypragmatie a interakcí lék-onemocnění. Studie hodnotící účinnost analgetik často tyto pacienty záměrně nezařazovaly, a proto je skutečná účinnost u těchto skupin populace do značné míry neznámá, zejména při dlouhodobém užívání. Křehcí a staří lidé jsou vysoce heterogenní populace. Ve skutečnosti velká heterogenita u starších lidí je jedním z faktorů, který činí léčbu bolesti u této populace tak složitou. Každý pacient by měl být individuálně posouzen a léčen podle svého zdravotního stavu. Neměli bychom zapomínat na pomalou titraci analgetik dle intenzity bolesti. V tab. 4 je uvedeno, dle jakého deskriptoru tělesné hmotnosti dávkovat jednotlivé skupiny analgetik.

Tab. 4 Analgetika a dávkování dle hmotnosti

Analgetikum	Dávka
opioidní analgetika	dle renálních, jaterních funkcí, tolerance; AdjBW
paracetamol	LBW
metamizol	LBW
NSAIDs	LBW

Seznam použitých zkratk

AdjBW	upravená tělesná hmotnost
ACP	α1-kyselý glykoprotein
BMI	index tělesné hmotnosti
CYP450	cytochrom P450
GFR	glomerulární filtrace
IBW	ideální tělesná hmotnost
LBW	tukuprostá hmotnost
NSAIDs	nesteroidní protizánětlivá léčiva
SPC	souhrn údajů o přípravku
START	Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment
STOPP	Screening Tool of Older People's Potentially inappropriate Prescriptions
T_{1/2}	poločas
TBW	celková tělesná hmotnost

Literatura

- Ferraro KF, Su Y-P, Gretebeck RJ et al.** Body mass index and disability in adulthood: a 20-year panel study. *Am J Public Health* 2002; 92: 834–840.
- Malazonia M, Anuashvili A, Vashakmadze N et al.** Assessment of nutritional status in the elderly, causes and management of malnutrition in the elderly. In: Corpas E (ed.). *Endocrinology of Aging. Clinical aspect in diagrams and images.* Elsevier, 2021: 651–687.
- Semla TP, Steinman M, Beizer J et al.;** American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67: 674–694.
- O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR et al.** STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med* 2023; 14: 625–632.
- Multiple Choice Questions.** Continuing education in anaesthesia. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2004; 4: 169–171.
- Gouju J, Legeay S.** Pharmacokinetics of obese adults: not only an increase in weight. *Biomed Pharmacother* 2023; 166: 115281.
- Elias K, Hellström PM, Webb DL et al.** Gastrointestinal physiology before and after duodenal switch with comparisons to unoperated lean controls: novel use of the smartpill wireless motility capsule. *Obes Surg* 2021; 31: 3483–3489.
- Verdich C, Lysgård Madsen J et al.** Effect of obesity and major weight reduction on gastric emptying. *Int J Obes* 2000; 24: 899–905.
- Buchholz V, Berkenstadt H, Goitein D et al.** Gastric emptying is not prolonged in obese patients. *Surg Obes Relat Dis* 2013; 9: 714–717.
- Bluemel S, Menne D, Milos G et al.** Relationship of body weight with gastrointestinal motor and sensory function: studies in anorexia nervosa and obesity. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 4.
- Tosetti C, Corinaldesi R, Stanghellini V et al.** Gastric emptying of solids in morbid obesity. *Int J Obes* 1996; 20: 200–205.
- Oshikoya KA, Senbanjo IO.** Pathophysiological changes that affect drug disposition in protein-energy malnourished children. *Nutr Metab* 2009; 6: 50.
- Krishnaswamy K.** Drug metabolism and pharmacokinetics in malnourished children. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 68–88.
- Lu CX, An XX, Yu Y et al.** Pooled analysis of gastric emptying in patients with obesity: implications for oral absorption projection. *Clin Ther* 2021; 43: 1768–1788.
- Steenackers N, Wauters L, Van Der Schueren B et al.** Effect of obesity on gastrointestinal transit, pressure and pH using a wireless motility capsule. *Eur J Pharm Biopharm* 2021; 167: 1–8.
- Washington CB, Duran GE, Man MC et al.** Interaction of anti-HIV protease inhibitors with the multidrug transporter P-glycoprotein (P-gp) in human cultured cells: *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 19: 203–209.
- Strong DR, David SP, Johnstone EC et al.** Differential efficacy of nicotine replacement among overweight and obese women smokers. *Nicotine Tob Res* 2015; 17: 855–861.
- Kinirons MT, O'Mahony MS.** Drug metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 540–544.
- Abernethy DR, Greenblatt DJ.** Ibuprofen disposition in obese individuals. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1117–1121.
- Abernethy DR, Divoll M, Greenblatt DJ et al.** Obesity, sex, and acetaminophen disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 783–790.
- McLachlan AJ, Pont LG.** Drug metabolism in older people – a key consideration in achieving optimal outcomes with medicines. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 175–180.
- Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A.** Hypoalbuminemia: Pathogenesis and clinical significance. *J Parenter Nutr* 2019; 43: 181–193.
- Kok WE, Haverkort EB, Algra YA et al.** The association between polypharmacy and malnutrition(risk) in older people: a systematic review. *Clin Nutr ESPEN* 2022; 49: 163–171.
- Gonzalez MC, Correia MITD, Heymsfield SB.** A requiem for BMI in the clinical setting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017; 20: 314–321.
- Pilková A, Hartinger JM.** Změny farmakokinetiky léčiv u obézních pacientů. *Vnitř Lek* 2020; 66: 465–471.
- Han PY, Duffell SB, Kirkpatrick CMJ et al.** Dosing in obesity: a simple solution to a big problem. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 505–508.
- Pai MP.** Estimating the glomerular filtration rate in obese adult patients for drug dosing. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: e53–62.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

- 28. Khaled D, Mohamed O, Alaa I et al.** Opioid free anesthesia versus opioid based anesthesia for hemodynamic stability in geriatric patients undergoing arthroscopic shoulder Surgery, a randomized comparative study. *Egypt J Anaesth* 2023; 39: 626–634.
- 29. Shibutani K, Inchiosa MA, Sawada K et al.** Pharmacokinetic mass of fentanyl for postoperative analgesia in lean and obese patients. *Br J Anaesth* 2005; 95: 377–383.
- 30. Heiskanen T, Mätzke S, Haakana S et al.** Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients. *Pain* 2009; 144: 218–222.
- 31. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K et al.** Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008; 8: 287–313.
- 32. De Hoogd S, Väitalo PAJ, Dahan A et al.** Influence of morbid obesity on the pharmacokinetics of morphine, morphine-3-glucuronide, and morphine-6-glucuronide. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 1577–1587.
- 33. Xia S, Choe D, Hernandez L et al.** Does initial hydromorphone relieve pain best if dosing is fixed or weight based? *Ann Emerg Med* 2014; 63: 692–698.e4.
- 34. Swart LM, van der Zanden V, Spies PE et al.** The comparative risk of delirium with different opioids: a systematic review. *Drugs Aging* 2017; 34: 437–443.
- 35. Freo U, Furnari M, Ambrosio F et al.** Efficacy and tolerability of tapentadol for the treatment of chronic low back pain in elderly patients. *Aging Clin Exp Res* 2021; 33: 973–982.
- 36. Poražka J, Szałek E, Połom W et al.** Influence of obesity and type 2 diabetes mellitus on the pharmacokinetics of tramadol after single oral dose administration. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2019; 44: 579–584.
- 37. Nightingale CE, Margaron MP, Shearer E et al.** Peri-operative management of the obese surgical patient 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia. *Anaesthesia* 2015; 70: 859–876.
- 38. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons.** Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1331–1346.
- 39. Mian P, Allegaert K, Spriet I et al.** Paracetamol in older people: towards evidence-based dosing? *Drugs Aging* 2018; 35: 603–624.
- 40. Nash E, Sabih A, Chetwood J et al.** Drug induced liver injury in Australia, 2009–2020: the increasing proportion of non-paracetamol cases linked with herbal and dietary supplements. *Med J Aust* 2021; 215: 261–268.
- 41. Reidy K, Kang HM, Hostetter T et al.** Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *J Clin Invest* 2014; 124: 2333–2340.
- 42. Gaertner J, Stamer UM, Remi C et al.** Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: a systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliat Med* 2017; 31: 26–34.
- 43. Kötter T, Da Costa BR, Fässler M et al.** Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0122918.
- 44. Bäckström M, Hägg S, Mjörndal T et al.** Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and risk estimates of agranulocytosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 239–245.
- 45. Zylber-Katz E, Granit L, Stessman J et al.** Effect of age on the pharmacokinetics of dipyrone. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 513–516.
- 46. Motter FR, Hilmer SN, Paniz VMV.** Pain and inflammation management in older adults: a Brazilian consensus of potentially inappropriate medication and their alternative therapies. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1408.
- 47. Willis JV, Kendall MJ.** Pharmacokinetic studies on diclofenac sodium in young and old volunteers. *Scand J Rheumatol* 1978; 7: 36–41.
- 48. Goldwater R, Kramer WG, Hamilton DA et al.** A phase I study evaluating the effect of age and weight on the pharmacokinetics of an injectable formulation of diclofenac solubilized with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Clin Pharmacol* 2016; 8: 203–212.
- 49. Ribeiro H, Rodrigues I, Napoleão L et al.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: adjusting prescription to patient features. *Biomed Pharmacother* 2022; 150: 112958.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

PharmDr. Eliška Dvořáčková, Ph.D.
Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN
Albertov 4, 128 08 Praha 2
e-mail: eliska.dvorackova@lf1.cuni.cz

proLékárničky.cz

největší informační zdroj pro lékárníky



Přináší současné poznatky z farmacie
a celoživotní vzdělávání

- + Aktuality ze světa farmacie
- + Vzdělávací on-line kurzy kreditované ČLnK
- + Specializované zpravodaje
– žádné informace Vám neuniknou!


www.prolekarniky.cz/registrace

REGISTRACE ZDARMA